

# Problemy farmakoterapii

Prof. dr hab med  
Tadeusz Tołłoczko  
Akademia Medyczna  
w Warszawie



W pewnym uproszczeniu wszystkie stosowane leki można sklasyfikować jako: leki antymuskarynowe, blokery kanału wapniowego, preparaty przeciwdepresyjne oraz szereg rzadziej stosowanych leków.

Za skurcz pęcherza od strony fizjologicznej jak i patologicznej odpowiedzialna jest acetylocholina mająca swój punkt uchwytu w receptorach muskarynowych pęcherza moczowego. Receptory muskarynowe znajdują się również w przewodzie pokarmowym, śliniankach, mózgu i sercu.

Obecność receptorów muskarynowych w tych narządach tłumaczy występowanie nieraz bardzo dokuczliwych objawów ubocznych po zastosowaniu leków o działaniu antycholinergicznym. W trakcie leczenia występować więc mogą bardzo dokuczliwe ob-

nych. Dlatego też terapeutyczny skutek działania tych leków należy ocenić w powiązaniu z występującymi objawami ubocznymi. Należy pamiętać, że stosowanie leków antycholinergicznymi nie jest leczeniem przyczynowym, lecz tylko objawowym. Chorzy przyjmujący te leki powinni wykazywać dużą ostrożność przy prowadzeniu pojazdów mechanicznych.

Najczęściej stosowanym lekiem jest **oksybutynina**, od lat stosowana jako lek "pierwszego rzutu". Mechanizm działania oksybutyniny jest bardzo złożony i nie wynika tylko z jej antycholinergicznymi właściwościami, lecz również z wpływu na zwiotczenie mięśni gładkich, oraz wpływu na czynność kanału wapniowego.

**Tolterodyna** - jest również antagonistą receptora muskarynowego. Na pod-

zgowo - rdzeniowego, co zmniejsza jego wpływ na centralny układ nerwowy.

Dawkowanie wszystkich antymuskarynowych leków powinno być indywidualizowane i ustalone na podstawie skutku leczniczego i objawów ubocznych. Chorzy powinni być uprzedzeni, że chorobę charakteryzują okresy poprawy i nawrotów objawów i do nich dostosowane powinno być leczenie.

W leczeniu nadpobudliwości pęcherza leki o działaniu antymuskarynowym (**proprantelina**, **emepromium**, i **tolterodine**) znalazły szerokie zastosowanie i zaaprobowane zostały przez US- Food and Drug Administration.

Na idiopatyczną postać nietrzymania moczu u dorosłych najlepiej oddziałują leki antycholinergiczne takie jak **proprantelina** 15 mg, **imipramina** 50 mg lub **oksybutynina** 5 mg x 3 /dziennie. Dalsze, prowadzone współcześnie, prace badawcze dotyczą receptorów muskarynowych oraz poszukiwań ich antagonistów. Farmakolodzy zidentyfikowali trzy podgrupy muskarynowych receptorów - M1, M2, and M3 .

W leczeniu nadreaktywnego pęcherza stosowany też bywa analog wazopresyny- **desmopressyna**, oraz preparat przeciwdepresyjny **imipraminą**. Skuteczność kliniczna skojarzonego leczenia oksybutyniną i imipraminą została empirycznie potwierdzona.

Wśród badanych ostatnio leków należy wymienić **duloksetynę**, która poza działaniem antycholinergicznym wykazuje właściwości hamujące wchłanianie zwrotne serotoniny i norepinefryny, działa też antyhistaminowo, oraz zmniejsza wrażliwość receptorów adrenergicznych  $\alpha$  i  $\beta$ . Lek ten zwiększa również napięcie zwieracza i pojemność pęcherza działając poprzez układ nerwowy.

W przyczynowym leczeniu zaburzeń czynnościowych procesu mikcji stosowane są resiniferatoksyna oraz toksyna botulinowa. Skuteczność toksyny botu-

## Leki stosowane w nadpobudliwości mięśnia wypieracza

Oksybutynina	zwiotczają mięśniówkę gładką	działa przeciwcholinergicznie
Propantelina	działa przeciwcholinergicznie	
Dicyklomina	zwiotczają mięśniówkę gładką	działa przeciwcholinergicznie
Tolterodyna	antagonista receptora muskarynowego M3	
Imipramina	lek przeciwdepresyjny	
Doksepina	lek przeciwdepresyjny	
Nifedypina	bloker kanału wapniowego	
Diltiazem	bloker kanału wapniowego	
Flawoksat	zwiotczają mięśniówkę gładką	

Źródło: C. DuBeau. Nietrzymanie moczu. The Merck Manual, wyd.2.Urban&Partner, Wrocław 2001

jawy uboczne takie jak suchość ust, zarzucanie żołądkowo - przełykowe, oraz zaparcia. Nasilenie tych powikłań może być tak męczące, że chory wstrzymuje przyjmowanie leków tej grupy.

Większość dotychczas stosowanych leków wykazuje działanie muskarynowe i wywołuje szereg objawów ubocz-

stawie szeregu obserwacji klinicznych stwierdzono i potwierdzono jej mniejszy wpływ na receptory muskarynowe ślinianek niż oksybutyniny. Dlatego objawy uboczne mają bardziej łagodny charakter, a lek jest lepiej tolerowany przez chorych. Wynika to również z faktu, że nie przenika on do płynu mó-

linowej sięga 81%, z efektem działania wynoszącym do 1 roku.

Bardziej szczegółowy wykaz leków i sposób ich stosowania został przedstawiony w numerze specjalnym "Terapii" 4/2002.

## Wysiłkowe nietrzymanie moczu.

Oznacza mimowolne moczenie się w czasie kaszlu, kichania, dźwigania ciężarów, lub jakiegokolwiek czynności wymagającej wysiłku fizycznego, podczas którego gwałtownie wzrasta ciśnienie w jamie brzusznej, bez jednoczesnego skurczu pęcherza moczowego.

Przyczyną tej dolegliwości jest niewystarczająca wydolność zwieraczy dróg moczowych nie będących w stanie zrównoważyć zwiększonego ciśnienia w pęcherzu moczowym w wyniku zwiększenia ciśnienia wewnątrzbrzuszego. U mężczyzn pojawia się po usunięciu gruczołu krokowego w wyniku uszkodzenia zewnętrznego zwieracza cewki, lub po urazie błoniastej części cewki czy szyi pęcherza.

Leczenie zależne jest od stopnia nietrzymania moczu u niektórych chorych konieczne jest przeprowadzenie badania urodynamicznego. W każdym przypadku wysiłkowego nietrzymania moczu przeprowadzić należy próbę leczenia zachowawczego.

Przy niezbyt nasilonych objawach dobre wyniki dają ćwiczenia mięśni łonowo - guziczego, ćwiczenia mięśni przepony miednicowej dna miednicy poprzez stosowanie odpowiednich stożków pochwowych. Leczenie uzupełniające polega na stosowaniu leków (alfa-sympatykomimetycznych) powodujących wzrost oporu proksymalnej części cewki. Wkładki dopochwowe (pessarium), poprzez podniesienie szyi pęcherza moczowego, zmniejszają stopień tej dolegliwości.

Badania kliniczne potwierdziły skuteczność zastosowania **duloksetyny**, leku hamującego wchłanianie zwrotne serotoniny i noepinephryny, co zwiększa siłę skurczu zwieraczy. Lek ten zmniejsza o 64% częstość występowania incydentów wysiłkowego nietrzymania moczu w przypadku stresu.

## Hormonalna terapia zastępcza

Przyjmuje się, że zastosowanie estrogenów jako hormonalnego leczenia uzupełniającego wzmacnia siłę skurczu przepony miednicowej i poprzez wzmocnienie włókien kolagenowych wpływa na skuteczniejsze podtrzymywanie szyi pęcherza i samego pęcherza moczowego.



U kobiet po menopauzie znaczny wpływ mają estrogeny na ustępowanie zaniku śluzówki pęcherza moczowego. Powoduje to stopniowo coraz bardziej sprawne uszczelnianie cewki moczowej. Hormonalna terapia zastępcza u kobiet po menopauzie nie wykazuje jednak pozytywnego działania w przypadku stresowego nietrzymania moczu.

## Inne przyczyny

Lista znanych powszechnie przyczyn nietrzymania moczu jako objawu chorobowego musi być uzupełniona również o inne przyczyny czynnościowego nietrzymania moczu. Bywają one często następstwem innych schorzeń, lub działania ubocznego stosowanych leków. Zdarza się, że przyjmowane lekarstwa z powodu innych, współistniejących schorzeń, powodują utratę kontroli nad świadomym oddawaniem moczu. W takich przypadkach nie należy przerywać przyjmowania stosowanego

leku bez porozumienia się z lekarzem prowadzącym.

Jeśli przyjmowane lekarstwo powoduje problemy z oddawaniem moczu to należy przepisać inny lek o tym samym działaniu i skuteczności, a pozbawiony wpływu na pęcherz moczowy. Jeśli jednak zaistnieje bezwzględna konieczność dalszego stosowania tego leku, to należy dokonać próby zastosowania innego, dodatkowego leczenia w celu

przywrócenia kontroli nad czynnością pęcherza moczowego. Na przykład niektóre leki stosowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego mogą powodować albo zwiększone napięcie zwieraczy, albo też wpływać na ich zwiotczenie. Niektóre leki stosowane w leczeniu przebiegów mogą wywrzeć taki sam efekt.

Picie alkoholu również zaburza mechanizm wydalania moczu. Kofeina zawarta w herbacie i Coca-Coli wywiera efekt podobny. Leki diuretyczne zwiększają pojemność łożyska naczyniowego przez odciagniecie wody z miejsc "przewodniowych" - obrzękniętych i powodują zwiększone wydalanie moczu wpływającego do pęcherza.

Przed wizytą u lekarza, pacjent powinien przygotować spis przyjmowanych leków zarówno przyjmowanych z przepisu lekarza jak i stosowanych bez recepty. Należy wówczas ocenić czy przyjmowane leki nie powodują problemów z oddawaniem moczu.